

多施設研究でのアミロイドイメージングのQCと中央読影

分担研究者 千田道雄¹⁾

¹⁾先端医療センター

研究要旨

本研究プロジェクト参加各施設にて [C-11]PiB あるいは [C-11]BF-227 によるアミロイド PET イメージングが開始され、2009 年末までに計 120 件の PET データに対して QC チェックを行った。少数例で多少のプロトコル違反があったが、データの利用には問題ないと判断した。かなりの例にて後期相 20 分 (5 分×4 フレーム) の撮像中の体動が多かれ少なかれ認められたので、体動補正後にフレーム加算して 20 分間の画像を作成した。この QC 後加算画像に対して、アミロイドの沈着の有無を判定するために、3 名の読影委員によるブラインド中央読影を行い、判定が分かれた例はコンセンサス読影を行った。その結果、臨床的に健常者とされた例の 2-3 割程度がアミロイド沈着陽性ないしその疑いと判定され、またアルツハイマー病として登録された例でもごく少数例がアミロイド陰性であった。本プロジェクトの多施設研究において、PET データの QC と中央読影の有効性が示された。

A. 研究目的

脳のベータアミロイドの PET イメージングはアルツハイマー病の早期診断や鑑別診断に期待されるほか、アミロイドに作用する根本治療薬 (disease modifying drug) の効果を評価するうえでも期待されている。

本プロジェクトでは十数施設において [C-11]PiB (あるいは [C-11]BF-227) を用いて同一プロトコルによるアミロイドの PET イメージングを行うが、多施設研究においては用いる PET カメラの機種などさまざまな面で施設差があるため、データが解析に必要な質を満たすことを確認するとともに、臨床情報によるバイアスがかからない形で画像を評価読影する必要がある。

本分担研究では QC チェックの方法と中央読影の仕組みを構築し、その有効性を本プロジェクトのデータにて検討した。

B. 研究方法

(1) QC チェック

準備の整った 11 施設において、健常者 (NL)、軽度認知障害患者 (MCI) および軽度アルツハイマー病

患者 (AD) を対象とするアミロイドの PET イメージングが開始され、2009 年 12 月末までに計 122 例が実施された。9 施設では [C-11]PiB 投与時より 70 分間、2 施設では [C-11]BF-227 投与時より 60 分間の経時的撮像を行った。データは、撮像の記録 (スキャン情報) とともにデータセンターに提出された。

本分担研究では、データの QC チェックとして、まず撮像の失敗がないかを確認したのち、プロトコルからの逸脱を画像データのヘッダ情報と提出されたスキャン情報からチェックした。次に、撮像中の体動の有無をチェックした。後期相 20 分間 ([C-11]PiB 投与後 50-70 分、[C-11]BF-227 では 40-60 分、いずれも 5 分×4 フレーム) のデータに対して、4 つのフレーム画像に対してレジストレーションソフトウェアによるフレーム間の体動補正を行った後、フレームを加算して 20 分間の画像とした。さらに、脳の傾きを補正して位置を AC-PC 線を基準に整え、ピクセルサイズとマトリクスサイズを統一して機種によらず脳がほぼ同じ位置と大きさに見えるようにした。

(2) 中央読影

アミロイド沈着の有無を臨床情報によるバイアスのない状況で判定するため、3名の脳PETの専門家によるブラインド中央読影を実施した。読影委員は、臨床区分や施設名も含め、年齢と性別と参照用のMRI以外のいっさいの被験者情報や臨床情報を伏せて、上記のQC済み20分加算のPET画像に対して、アミロイド沈着の有無について、陽性、疑い、陰性の別を判定した。判定が一致しなかった例については、委員が一同に会するコンセンサス読影を行い、統一見解を決めた。

(倫理面への配慮)

各施設とも倫理委員会の承認を得て研究を開始し、被験者からはインフォームドコンセントを得てPET検査等を実施した。データは匿名化後にデータセンターに送られてQCや解析に供された。

C. 研究結果

(1) データのQC

本研究プロジェクトの開始以後2009年12月末までに11施設にて122件(PiB: 103件、BF227: 19件)のアミロイドイメージングが行われた(健常63件、MCI 33件、AD 26件)。撮像失敗の2件を除き、120件がQCチェックされた。QCの結果は以下のとおり: ヘッダ情報とスキャン情報との内容不一致などで確認の照会をかけたのが45例、プロトコル違反が14例(投与放射線不足5例、撮像スタート遅れ3例、カメラ校正期間の違反4例など)、体動のため後期相の一部フレーム除外1例、脳一部視野外1例であった。いずれもデータの利用には問題なしと判断し、コメント付で受理した。

早期相にて体動が認められたり定量性に問題がある例もあり、それらについては今後の課題とした。

(2) 中央読影

2009年12月までに、61件(健常32、MCI 17件、AD 12件)のベースラインアミロイドPET検査に対して、中央読影を実施した。61件のうち6件で、委員の判

定が一致せず、コンセンサス読影を行って判定を決めた。判定結果は、次のとおりである。

区分	陽性	疑い	陰性
健常	7	3	22
MCI	14	0	3
AD	9	2	1

(3) 注目すべき症例

図1は健常者に区分されながらPiBの集積を認めた例である。このような陽性ないし疑い例が健常者の20-30%に見られた。

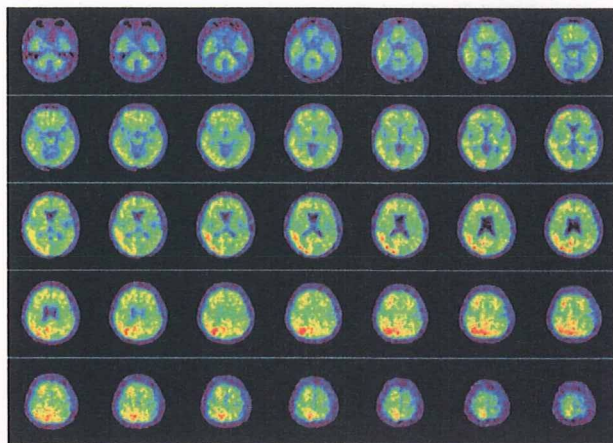


図1: 健常者として登録されたPiB陽性例

図2はADに区分されながらPiB陰性であった例である。少数であるがADでも陰性例が見られた。

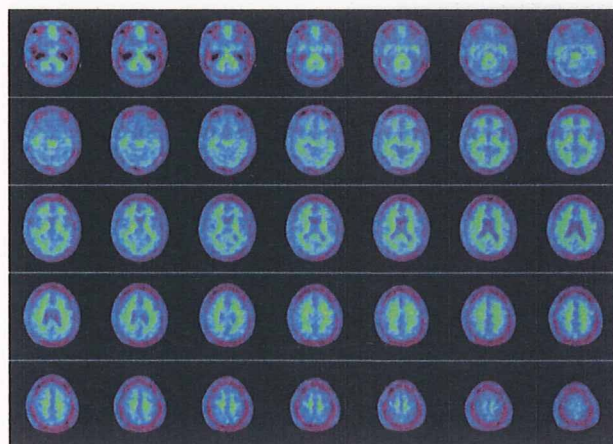


図2: アルツハイマー病として登録されたPiB陰性例

D. 考察

各施設にて収集された PET データの質は、多少のプロトコル違反はあったものの、おおむね良好であった。これは、事前に詳細なマニュアルを作成し講習会を行った効果と考えられた。撮像失敗の 2 件は PET カメラの不調によるもので、うち 1 件では再撮像を行った。

後期相では、レジストレーション法によって、フレーム間の体動補正を行った。その際、視覚評価と RMSE (root mean square error) によって、フレーム間の位置のずれを評価し、体動があまりに大きいフレームは吸収補正が不正確と考えられるため、不良データとみなして加算の際に捨てた (1 件のみ)。視覚判定と RMSE による評価はおおむね一致し、この方法にて体動補正が適切に行われることを裏付けた。

体動は早期相でも見られた。本プロジェクトでは、上に述べた後期相の 20 分間も含めて、[C-11]PiB 投与直後から 70 分間 ([C-11]BF-227 は投与直後から 60 分間) のダイナミックスキャンを行っているが、このような長時間の撮像では体動は不可避である。しかし、ダイナミックスキャンの各フレームは撮像時間が短くて雑音が大きいため、フレーム間のレジストレーションをどのように行うか、なお検討の余地がある。また、投与直後は計数率が高いため定量性が損なわれるケースもあり、ダイナミックスキャンの解析に関しては今後の課題である。

中央読影は、一般に多施設臨床研究では必要と考えられる。本プロジェクトでは PET 画像は必要なら各 PET 施設にて読影し主治医に報告することを妨げておらず、画像は普段見慣れている当該施設の医師が読影評価するのが自然であるともいえる。しかし、多施設研究では施設によって PET 担当医師の経験と資質や考え方が異なる上、各施設の PET 担当医の読影評価は主治医からの情報によってどうしてもバイアスがかかる。PET の所見と診断精度を明確にするためには、臨床情報によるバイアスが無い PET データのみからの所見を決定しなければならない。そこで本プロジェクトでは、脳の PET の専門家 3 名によるブラインド中央読影を行った。さらに 3 名の判定

が一致しない画像に関しては、コンセンサス読影を行って公式判定を決めた。多施設研究ではこのような形で画像を評価することが必要と考えられる。中央読影は QC 後の 20 分加算データを対象としたが、画質やサイズがよくそろい中央読影をスムーズに行うことができた。

E. 結論

われわれが実施している多施設 PET 臨床研究のための品質管理の仕組みは有効に機能し、データの質と信頼性の向上に有効と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 1. 西尾知之、井狩彌彦、清水敬二、織田圭一、石井賢二、千田道雄 「アミロイド PET Dynamic 収集時の視野外放射能が脳 PET 画像へ及ぼす影響」第 49 回日本核医学会学術総会 2009/10/1 旭川
 2. 井狩彌彦、西尾知之、千田道雄 「大規模多施設脳 PET 共同研究 J-ADNI における品質管理」第 49 回日本核医学会学術総会 2009/10/1 旭川
 3. Ikari Y, Nishio T, Senda M, Ito K, Ishii K, Koeppe R: Standardization and quality control for multicenter PET study on brain metabolism and amyloid deposition. EANM' 09 (Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine) 2009. 10. 12, Barcelona, Spain.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

[C-11]PiB-PET による脳内アミロイド沈着の経時的変化

分担研究者 須原哲也¹⁾

研究協力者 篠遠 仁¹⁾、三好美智恵¹⁾、島田 齊¹⁾、田中典子¹⁾、佐藤康一¹⁾、
福士 清²⁾、入江俊章²⁾、伊藤 浩¹⁾

¹⁾放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター
分子神経イメージンググループ、²⁾同センター分子認識グループ

研究要旨

健常者 9 例、軽度認知障害 (MCI) 8 例、アルツハイマー型認知症 (AD) 6 例において、平均 21.4 ± 4.5 カ月の間隔で、2 回の [C-11]PiB-PET を行い、脳内のアミロイド沈着の変化を検討した。1 回目の [C-11]PiB-PET において、健常群ではアミロイド沈着のみられた者はなく、MCI 群では 8 例中 5 例、AD 群では 6 例中 6 例で脳内にアミロイド沈着がみられた。経時的な [C-11]PiB-PET の検討では、健常群、MCI 群、AD 群のいずれにおいても、有意な脳内アミロイド沈着の変化はみられなかった。

A. 研究目的

アルツハイマー型認知症 (AD) では発症以前に脳内にアミロイドベータ (Aβ) 蛋白が、脳内に沈着し、その後に神経原線維変化が広がり、脳萎縮をきたすと考えられている。Aβ 蛋白がいつから、どのような時間経過で沈着し、AD が発症するのかについては、十分明らかではない。本研究では健常者、軽度認知障害 (MCI)、AD を対象として、平均 21 カ月の間隔で 2 回の [C-11]PiB-PET 検査を行い、脳内 Aβ 蛋白の沈着の経時的変化を検討した。

B. 研究方法

対象は、健常対照 9 例 (年齢 68 ± 6 歳、男性 5 例、女性 4 例)、amnestic MCI 8 例 (年齢 74 ± 5 歳、男性 5 例、女性 3 例)、AD 6 例 (年齢 70 ± 9 歳、男性 2 例、女性 4 例) である。健常対照は、志願によって参加し、一般健康状態は良好で精神神経疾患の既往はなく、向精神薬は服用していない者とした。MCI は Petersen の診断基準に基づいて診断し、Mini-Mental state examination (MMSE) は 24 点以上、Wechsler Memory Scale revised (WMS-R) の論理的記憶 II の点数が 8 点以下とした。AD は、NINDS-ADRDA Diagnostic criteria for Alzheimer's Disease (AD)

に基づいて診断した。初回時の MMSE の点数は、健常対照では 28.1 ± 1.6、MCI 群では 27.0 ± 1.5、AD 群では 19.5 ± 3.5 であった (表 1)。

各被検者は、Phillips の 1.5T MRI Intera にて 3DT1 画像、T2FLAIR、T2 強調画像を撮像し、3DT1 画像は VSRAD にて解析した。PET スキャナーは Siemens/CTI ECAT HR+ スキャナーを用いた。被験者の頭部をテーブルで固定し、閉眼にて検査した。左の橈骨動脈に局所麻酔下に 26Fr のカテーテルを挿入した。10 分間のトランスミッションスキャンを実施し、右の前腕静脈から約 370MBq/5 ml の [C-11]PiB をポンプにて 1 分間で静脈投与した。PET スキャナー内で、脳内放射能を測定し、急速に放射能が増加し始める時点 (静脈投与開始 20 秒から 40 秒後) からエミッションスキャンを開始した。エミッションスキャンは 20 秒 x 3、40 秒 x 3、60 秒 x 1、180 秒 x 2、360 秒 x 5、600 秒 x 5 にて連続的な合計 19 フレーム、90 分間撮像した。この間、左の橈骨動脈から 0.5ml x 27 回採血し、血漿中放射能を測定し、また血漿中の [C-11]PiB の未変化体と代謝産物の割合を薄層クロマトグラフィにて測定した。

血漿入力関数を用いて脳内の [C-11]PiB の分布容積 (DV) を Logan グラフ解析でボクセル単位で求め、

さらに小脳皮質と各大脳皮質領域との分布容積比 (DVR) を計算し、A β 蛋白沈着の指標とした。PMOD (PMOD テクノロジー、チュウリッヒ、スイス) を用いて PET 画像を MRI 画像に co-registration し、MRI 上で関心領域 (VOI) を WFU-Pickatlas で楔前部を含む脳内各領域に設定し、各領域の DVR を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は、放射線医学総合研究所の研究倫理審査委員会において承認された。全ての被検者に十分に研究内容および方法について説明し、文書による同意を得た。MCI および AD では、家族にも被験者とともに説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

健常者 9 例の楔前部の DVR は、初回、2 回目とも、当施設の基準 (楔前部で 1.62 以下) から PiB 陰性と判定され、平均 DVR は 1.32 ± 0.10 であった。MCI 群では、この基準からは初回、2 回目ともに 8 例中 5 例が PiB 陽性であり、平均 DVR は 1.70 ± 0.40 であった。AD 群では 6 例中 6 例とも PiB 陽性であり、平均 DVR は 1.92 ± 0.32 であった。第 2 回目には、MCI 群において MMSE スコアは有意に低下 ($p < 0.05$) し、MRI の VSRAD 解析において Z スコアが有意に増加 ($p < 0.01$) していた (表 1)。健常群、AD 群では、MMSE、Z スコアの有意な変化はなかった。第 2 回目の [C-11]PiB-PET は平均 21.4 か月後に行った (表 1)。第 2 回目の楔前部の [C-11]PiB-PET における DVR は健常群で 1.28 ± 0.42 であった。

表 1

	No./性別	年齢	検査間隔 (月)	MMSE		VSRAD の Z スコア	
				初回	2 回目	初回	2 回目
HC	9 例 (5M, 3F)	67.7 ± 6.1	23.3 ± 3.5	28.1 ± 1.6	28.9 ± 1.8	0.83 ± 0.34	0.86 ± 0.47
MCI	8 例 (5M, 3F)	74.1 ± 5.3	19.4 ± 6.2	27.0 ± 1.5	23.9 ± 2.9	1.59 ± 0.83	1.97 ± 1.05
AD	6 例 (3M, 4F)	69.5 ± 9.0	21.2 ± 0.5	19.5 ± 3.5	17.2 ± 6.6	2.08 ± 1.33	2.31 ± 1.09

HC: 健常対照、MCI: 軽度認知障害、AD: アルツハイマー型認知症、MMSE: Mini-Mental State Examination、VSRAD スコア: MRI 3DT1 強調画像を VSRAD に解析したときの関心領域 (海馬・海馬傍回領域) の Z スコア。

健常群、MCI 群、AD 群のいずれも ± 0.09 、MCI 群で 1.70 ± 0.38 、AD 群では 1.99 であり、3 群において有意な経時的変化は認めなかった (図 1)。健常群、MCI 群、AD 群の楔前部の DVR の変化率はそれぞれ 7.6%、6.6%、11.3% であった。楔前部以外の前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、後頭皮質においても有意な経時的変化は認めなかった。しかし、MCI 群、AD 群の中には DVR の増加または減少が目立つ症例もあった (図 2)。

D. 考察

今回の平均 21.4 か月間隔の [C-11]PiB-PET では、健常者、MCI、AD のいずれの群においても脳内アミロイド沈着には有意な変化は認められなかった。一方、この間に MCI 群では MMSE スコアにて測定した認知機能は有意に低下し、MRI では海馬および海馬傍回領域の脳萎縮が有意に進行していた。

Engler ら (Brain 2006; 129: 2856-2866) は、AD16 症例において 2 年間の間隔で [C-11]PiB-PET と [F-18]fluorodeoxy glucose (FDG) PET を施行し、[F-18]FDG-PET では大脳皮質領域でグルコース代謝が 20% 減少しているのに [C-11]PiB-PET では大脳皮質の PiB 結合に変化がなかったことを報告している。Jack らは、健常者 21 例、32 例の amnestic MCI、8 例の AD を対象として 1 年間の間隔で [C-11]PiB-PET と MRI を施行した。その結果、MRI では脳室の拡大は AD 群で最も大きく ($7.7 \text{ cm}^3/\text{年}$)、次いで MCI 群でも脳室拡大があり ($2.5 \text{ cm}^3/\text{年}$)、健常群で脳室拡大は少なかった ($1.3 \text{ cm}^3/\text{年}$)。[C-11]PiB-PET では、大脳皮質 PiB 結合はわずかに増加 (大脳皮質/小脳皮質比で $0.042/\text{年}$) しており、3 群間において差はなかった。

本研究の結果は、アミロイド沈着量はMCI、ADで有意に変化しないが、脳萎縮は進行していくという知見であり、Englerら、Jackらの知見と矛盾しないものである。

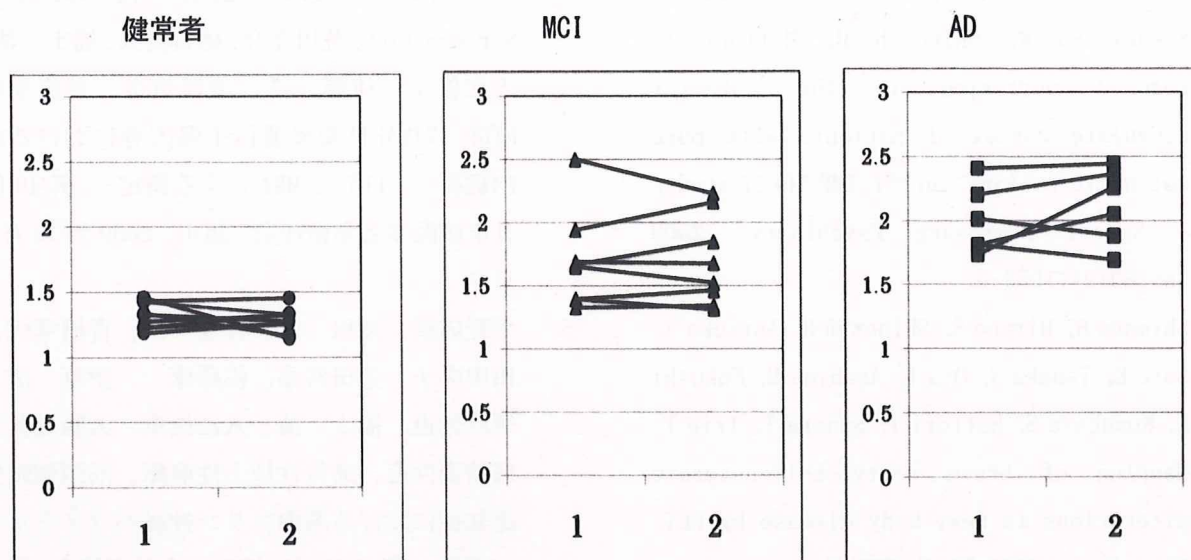
しかし、MCI、ADの各症例をみると、PiB結合が、MCI群、AD群の中には10%以上変化している症例もあり、今後、症例を増やして急速に脳内A β 蛋白が

変化する症例があるのか否か、検討する必要がある。

E. 結論

平均21.4か月間隔の[C-11]PiB-PETでは、健常者、MCI、ADのいずれの群においても脳内アミロイド沈着には有意な変化は認められなかった。

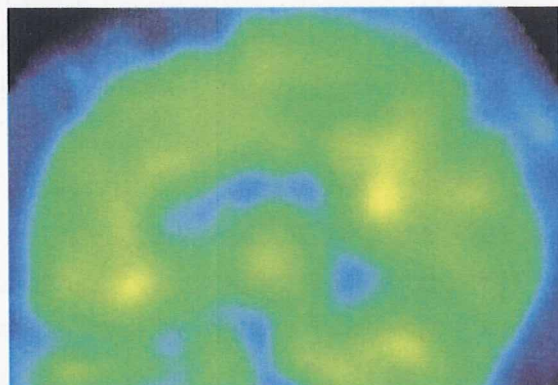
図1. 楔前部の Logan DVR の変化



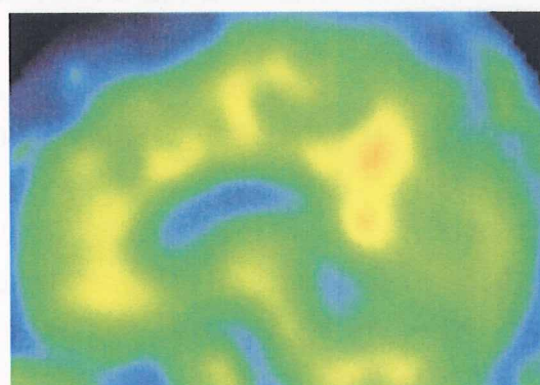
1 : 初回、2 : 2回目

図2. 経時的に DVR の増加がみられた MCI 例

初回



2回目



F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ota T, Shinotoh H, Fukushi K, Kikuchi T, Sato K, Tanaka N, Shimada H, Hirano S, Miyoshi M, Arai H, Suhara T, Irie T. Estimation of Plasma IC50 of Donepezil for Cerebral Acetylcholinesterase Inhibition in Patients With Alzheimer Disease Using Positron Emission Tomography. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Nov 21. [Epub ahead of print]
2. Hirano S, Asahina M, Uchida Y, Shimada H, Sakakibara R, Shinotoh H, Hattori T. Reduced perfusion in the anterior cingulate cortex of patients with pure autonomic failure: an ¹²³I-IMP SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep;80(9):1053-5.
3. Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Aotsuka A, Sato K, Tanaka N, Ota T, Asahina M, Fukushi K, Kuwabara S, Hattori T, Suhara T, Irie T. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology*. 2009 73(4):273-8.
4. 篠遠 仁. アミロイドイメージングの進歩. *Clinician* 2010; 583: 1086-1096.
5. 篠遠 仁. PET, SPECT -パーキンソン病における治療効果の評価-. *日本臨床* 2009; 67: 228-232.
6. 篠遠 仁. 認知症の診断 -この 10 年とこれから- 機能画像の進歩. *老年精神* 2010; 21: 42-48.

2. 学会発表

1. 島田 斉、篠遠 仁、平野成樹、三好美知恵、佐藤康一、田中典子、黄田常嘉、朝比奈正人、青墳章代、伊藤 浩、福士 清、桑原 聡、入江俊章、須原哲也. 脳内コリン神経系の障害はアルツハイマー病よりも認知症を伴うレヴィ小体病で重度である. 第 28 回日本認知症

学会学術集会. 2009 年 11 月 21 日.

2. 田中典子、佐藤康一、福士 清、篠遠 仁、島田 斉、平野成樹、黄田常嘉、三好美知恵、大矢智幸、入江俊章. 平衡型 PET トレーサーの k3 推定 -TAC のセグメント化と単純化モデルの適用. 第 49 回日本核医学会学術総会、旭川、2009 年 10 月 3 日.
3. 島田 斉、篠遠 仁、三好美知恵、平野成樹、佐藤康一、田中典子、黄田常嘉、福士 清、入江俊章、伊藤 浩、須原哲也. 第 49 回日本核医学会学術総会、旭川、2009 年 10 月 2 日.
4. 篠遠 仁、三好美知恵、島田 斉、Wszolek Z, Strongosky A, 荒川亮介、樋口真人、福士 清、入江俊章、伊藤 浩、須原哲也. 無症候性 FTDP-17(MAPT) 変異遺伝子保因者における脳内病変 -PET と MRI による測定-. 第 49 回日本核医学会学術総会、旭川、2009 年 10 月 2 日.
5. 平野成樹、島田 斉、篠遠 仁、青墳章代、田中典子、黄田常嘉、佐藤康一、伊藤 浩、須原哲也、福士 清、入江俊章. 大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症における脳内コリン神経パラメトリック画像. 第 49 回日本核医学会学術総会、旭川、2009 年 10 月 2 日.
6. 島田 斉、篠遠 仁、三好美知恵、平野成樹、佐藤康一、田中典子、黄田常嘉、伊藤 浩、福士 清、入江俊章、須原哲也. レヴィ小体病におけるアミロイドイメージング. 第 50 回日本神経学会総会、仙台、2009 年 5 月 20 日.
7. 三好美知恵、島田 斉、篠遠 仁、佐藤康一、田中典子、黄田常嘉、福士 清、伊藤 浩、松本唱泰、入江俊章、須原哲也. [¹¹C]PIB PET による脳内アミロイド沈着の経時的変化の検討 (第二報). 第 50 回日本神経学会総会、仙台、2009 年 5 月 21 日.
8. 篠遠 仁、三好美知恵、島田 斉、Wszolek Z, Strongosky A, 荒川亮介、樋口真人、福士 清、

入江俊章、伊藤 浩、須原哲也. 無症候性 FTDP-17 (MAPT) 変異遺伝子保因者における PET、MRI の検討. 第 50 回日本神経学会総会、仙台、2009 年 5 月 20 日.

3. 講演

1. 篠遠 仁. アルツハイマー型認知症診療の進歩. 第 2 回ちばバイオ交流フォーラム. 千葉、2010 年 2 月 10 日.
2. 篠遠 仁. パーキンソン病における脳機能画像評価. -病態変化に伴う神経伝達系機能の変化. パーキンソン病 Expert Meeting, 東京、2009 年 11 月 14 日.
3. Shinotoh H. Neuroimaging diagnosis of early dementia. ASAD 2009 Eisai Satellite Symposium. Seoul, October 13, 2009.
4. 篠遠 仁. 特別講演、神経変性疾患の画像診断における最近の話題 -アミロイドメーシングを中心-. 札幌神経内科懇話会、札幌、2009 年 7 月 28 日.
5. 篠遠 仁. 脳卒中地域医療連携パスの運用について. 県西地域医療福士連絡協議会定例会、松戸、2009 年 7 月 7 日.
6. 篠遠 仁. 認知症の診断 -この 10 年とこれから-. 機能画像の進歩. アルツハイマー病研究会. 第 10 回学術シンポジウム、東京、2009 年 4 月 18 日.
7. 篠遠 仁. 早期 AD 診断支援システムーブイエスラドプラス リリース記念 TV シンポジウム. 平成 21 年 4 月 10 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

[C-11]BF-227 を用いたアルツハイマー病診断における定量法の検討

分担研究者 田代 学¹⁾

研究協力者 岡村信行²⁾、古川勝敏³⁾、古本祥三^{1, 2)}、熊谷和明¹⁾、
藁谷正明³⁾、船木善仁¹⁾、四月朔日聖一¹⁾、三宅正泰¹⁾、
岩田 鍊¹⁾、工藤幸司⁴⁾、荒井啓行³⁾、谷内一彦^{1, 2)}

¹⁾東北大学サイクロトロン・RI センター、²⁾東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野、

³⁾東北大学加齢医学研究所 加齢老年医学分野、⁴⁾東北大学未来医工学治療開発センター

研究要旨

[C-11]BF-227 は、本邦で独自に開発され、臨床試験が行われた最初のプローブであり、これまで日本人を対象として臨床評価が進められてきた。これまで standardized uptake value (SUV) の対小脳比 (SUV ratio: SUVR) を指標に用いて、いくつかの臨床研究が報告されてきた。一方、[C-11]BF-227 の SUV または SUVR の値に関する他の定量パラメータとの関係は十分に吟味されていなかったため、本研究では動脈採血データを用いて、[C-11]BF-227 の定量解析法に関する検討を行った。その結果、また、信頼性のある解析法として Logan 法が利用できることに合わせて、SUV および SUVR のどちらも Logan 法および compartmental model を用いた非線形最小二乗法推定による計算結果と値の相関が高く、少なくとも [C-11]BF-227 による SUVR の値を臨床評価ツールとして使用することは十分に可能と考えられた。

A. 研究目的

近年、高齢化社会の到来とともに認知症の発症率が増加しており、アルツハイマー病 (AD) の早期診断法として注目されているのがアミロイドイメージングであり、世界中で研究が進められている。

[C-11]BF-227 は、本邦で独自に開発され、臨床試験が行われた最初のプローブであり、これまで日本人を対象として臨床評価が進められてきた (図 1)。この [C-11]BF-227 は、基礎研究において十分な脳への集積および速やかなクリアランスが確認されたのち、AD 患者脳標本において dense amyloid deposits に強く結合し、特に成熟したプラークの中心部に強く集積することが示された。その後、SUVR を用いることにより、AD 患者群と健常者対照群が分離できることが確認された (Kudo et al. J Nucl Med. 2007)。さらに standardized uptake value (SUV) の対小脳比である SUV ratio (SUVR) を用いることにより、軽度認知障害 (MCI) から AD への converters を non-converters から分離することも可能で、その検出率は MRI による VBM 診断に比べて高い感度と特異

度をもつことが示された (論文 1)。FDG PET との比較においても、感度・特異度ともに [C-11]BF-227 のほうが良好であることを示した (論文 2)。加えて最近、プリオン病の画像診断にも [C-11]BF-227 が利用可能であることが示された (論文 3)。これらの研究においては、一貫して SUVR が用いられており、種々の神経疾患における病理変化を [C-11]BF-227 の集積として臨床的に評価できることを示している。しかしながら、半定量的評価法である SUV および SUVR が、定量的解析法による計算結果とどのような関係をもっているかは十分に検討されていなかった。昨年度の検討では、加温静脈データを用いたために 1-tissue および 2-tissue compartmental model (1TM, 2TM) を用いた計算結果のばらつきが大きくなった。このような背景にもとづいて、本研究における目的は、動脈採血データを用いて [C-11]BF-227 の定量解析法について検討を行うこととした。

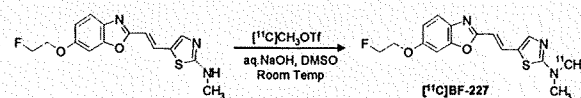


図 1 [C-11]BF-227 の反応式

B. 研究方法

本研究において、AD 患者 6 名 (平均年齢 73.0 歳) および健常者 6 名 (平均年齢 61.3 歳) を対象として臨床試験を実施した。対象者に [C-11]BF-227 を経静脈投与 (220-360 MBq) し、投与と同時に PET 装置 (SET-2400W: 島津製作所、京都) によるダイナミック撮影を開始した。撮影は三次元データ収集モードで実施され、撮影時間は 60 分間、23 フレームとした (30 sec×5、60 sec×5、150 sec×5、300 sec×8)。また、平行して加温静脈から連続採血を行った (10 sec×12、20sec×3、その後各 4、5、7.5、10、15、20、30、40、50、60 min×1)。同時に投与後 5、15、30、60 分での未変化体率を測定し、人のデータを用いて血漿時間放射能曲線の補正を行った。同一被検者で撮影された MRI-T1 画像 (1.5 T scanner: GE Signa Hispeed、解像度: x、y、z = 0.86、0.86、2.0 mm) に PET 画像の重ね合わせを行い、MRI をベースに ROI 解析を行った。ROI を定義した部位は以下のとおりである。

crbl: cerebellum
swm: subcortical white matter
pon: pons
acg: anterior cingulate gyrus
pcg: posterior cingulate gyrus
supfro: superior frontal cortex
infro: inferior frontal cortex
orb: orbitofrontal cortex
smc: sensori-motor cortex
tmpocc: temporo-parietal cortex
ltm: lateral temporal cortex
mtm: medial temporal cortex
ins: insular cortex
par: parietal cortex
occ: occipital cortex
str: striatum
th: thalamus

血漿時間放射能曲線を入力関数とする Logan 法 (Logan graphical analysis: LGA) および小脳参照領域の時間放射能曲線を入力関数とする Logan 法 (Logan graphical analysis with reference: LGAR) を用いて distribution volume (DV) および対小脳比 DV.ratio (DVR) を求め、投与後 40~60 分間の加算平均画像から求めた SUV と対小脳比 SUVR と比較した。さらに、1TM および 2TM と Simplified Reference Tissue Model (SRTM) に基づいた計算も行い、それらの結果との比較を行った。異なる解析法間において AD と高齢健常者の鑑別能を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学大学院医学系研究科・大学病院倫理委員会の承認を経た上で研究を実施し、患者および健常被験者には文書を用いて詳しく説明をした後に文書による同意を得てから検査が実施された。

C. 研究結果

まず、今回のデータでも、Logan 法 (LGA) による直線化が可能であり、LGA 法が適用可能であることが示された。そして AD 症例と健常者群の比較において [C-11]BF-227 が最も顕著な集積を示したのはやはり側頭-後頭葉連合野 (tmpocc) および側頭葉 (ltm) であった (図 2)。これは神経病理学的にアミロイドプラークの主要な蓄積部位とされる部位とほぼ一致しており、full kinetic model による計算でも同様の結果が得られたので、以後の解析法間の比較は主として同部位における計算結果を比較することとした。

Full kinetic model の検討においては、まず 1TM と 2TM の比較では、2TM の方が fitting 良好であり、参照領域である小脳においても 2TM の fitting が良好であることが示された。ただ、2TM による推定においては、 $K_1 \sim k_4$ の 4 パラメータを独立に推定すると total distribution volume (DV_t) 値と LGA 法による DV 値の相関が不良になる場合があることが示された (ほぼ $r^2 > 0.94$ だが一部の症例において $r^2 = 0.6 \sim 0.8$ と不良)。その場合、 $K_1 \sim k_4$ パラメー

タ同士が相関し合った無数の解の組み合わせが生じてしまっていることから、そのままでは最適解を見いだすのが困難であると考えられた。K1/k2 を一定の値に固定する条件を追加して推定した場合は DVt 値が LGA 法による DV 値と良好に相関することが示された (全例で $r^2 > 0.95$)。SRTM による解析では一部の値において逸脱値に収束してしまう例がみられた。

2TM による total distribution volume (DVt) と LGA 法で計算した DV 値は AD 群、健常群ともに良好な相関が認められた (図 3)。また、DV 値 (LGA) と DVR 値 (LGAR) の相関も全例で良好となった (全例で $r^2 > 0.97$ 、1 例のみにおいて $r^2 = 0.91$)。さらに SUV および SUVR の適用可能性について検討した。LGA 法で求めた DV 値と SUV 値の相関が全例で良好となり (全例において $r^2 > 0.94$)、SUVR 値を用いて評価することも可能であることが示された (図 4)。

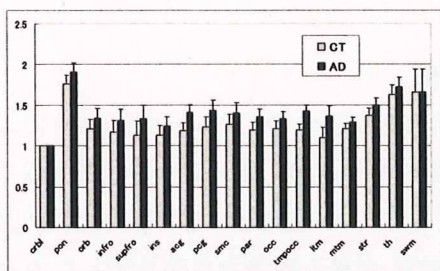


図 2 脳内各部位における解析結果
側頭-後頭葉連合野 (tmpocc) および側頭葉 (ltm) において顕著な差異が認められた。

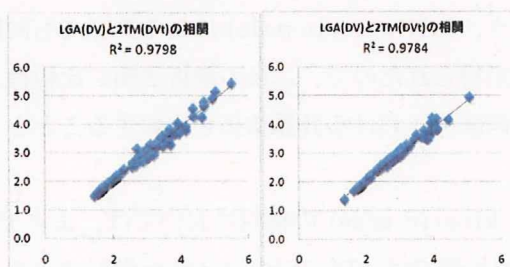


図 3 LGA と 2TM の相関 (tmpocc)
健常者 (左) および AD 患者 (右) における LGA 法による DV 値と 2TM 法による DVt 値の相関の検討結果。両群において LGA と 2TM 相関は良好。

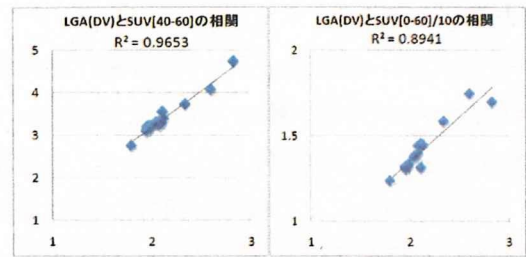


図 4 LGA と SUV 値の相関 (tmpocc)

DVR 値 (LGA) と投与後 40-60 分の SUV 値 (左) および投与後 0-60 分の SUV 値 (右) との相関の検討結果。両者とも DV 値 (LGA) に対して良好な相関を示したが、SUV [40-60] のほうが若干良好な相関を示した。

D. 考察

今回の解析において、LGA による計算結果はリーズナブルな値を与えることが再確認され、SUV と SUVR の値を臨床評価ツールとして使用することは十分に可能であることが示された。

Compartmental model による推定においては、1TM よりも 2TM の fitting が良好であることが示され、しかも小脳自体も 2TM で記述されることが分かった。[C-11]BF-227 は白質に高集積を示すことがわかっており、[C-11]BF-227 の脂質に対する強い結合親和性が推定を困難にしている一要因になっているのではないかと考えられた。結果、この白質への高集積は、トレーサーの性質を直接反映したものではないながらも、見かけ上の K1/k2 局所差を生み出している可能性があるのではないかと考えられた。

今回、K1/k2 を固定して推定した場合には安定解が得られ、LGA 法の結果とも良好に相関することが確認された。結果的には、Logan 法を用いる場合には DV の対小脳比である DVR を用いて臨床評価を行うことが望ましく、これは、別の診断薬である PiB とも類似した性質ではないかと思われる。

さらに、Logan 法による DV 値と SUV が高い相関を示すことから、臨床評価のためのツールとしては SUVR も利用可能であることを確認できたのが今回の重要な所見である。投与後何分の時間的セグメントデータを使用するのが最善なのかについては今後

の検討を要するものと思われる。

また、今後は、AD と MCI および健常者を鑑別するための信頼性の高いカットオフ値を設定することが目標となるが、残念ながら当施設内で ADNI プロトコールで撮影された症例数は現在健常者 5 名、MCI 患者 1 名、AD 患者 2 名に過ぎず、その症例数では検討は不可能である。したがって当施設でこれまでに撮影された PET データ約 100 名分と合わせて、撮影プロトコールが共通している 40~60 分の時間セグメント画像をもとに計算した SUVR の値を用いてカットオフ値設定のための検討を進めているところである。

E. 結論

[C-11]BF-227 は、AD、MCI および健常者群の比較には十分に利用できることが示された。Full kinetic model による推定では、2TM に基づき $K1/k2$ = 一定の条件を適用することで安定解が得られることが示された。臨床評価のためのツールとして用いる場合には、Logan 法による DVR 値と SUVR のどちらも、2TM モデルによる計算値と高い相関を示しており、臨床ツールとして使用することは十分に可能であることが確認された。

現在は、SUVR 値を用いて AD 発症予測に結び付けるためのカットオフ値の設定を進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Waragai M, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Funaki Y, Kato M, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2009 Oct 15;285(1-2):100-8.
2. Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Waragai M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: comparison to FDG-PET. *J Neurol*. 2009 Nov 28. (in press)
3. Okamura N, Shiga Y, Furumoto S, Tashiro M, Tsuboi Y, Furukawa K, Yanai K, Iwata R, Arai H, Kudo Y, Itoyama Y, Doh-Ura K. In vivo detection of prion amyloid plaques using [¹¹C]BF-227 PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Dec 17. (in press)
4. Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, Watanuki S, Tashiro M, Kato M, Hayashi A, Hosokai Y, Yamasaki H, Fujii T, Mori E, Yanai K, Watabe H. Quantitative analysis of donepezil binding to acetylcholinesterase using positron emission tomography and [5-¹¹C-methoxy]donepezil. *Neuroimage*. 2009 ;46:616-23.
5. Ishii H, Ishikawa H, Meguro K, Tashiro M, Yamaguchi S. Decreased cortical glucose metabolism in converters from CDR 0.5 to Alzheimer's disease in a community: the Osaka-Tajiri Project. *Int Psychogeriatr*. 2009;21:148-156.
6. Yoshizawa M, Tashiro M (Equally Contributing First Authors), Fukudo S, Yanai K, Utsumi A, Kano M, Karahasi M, Endo Y, Morishita J, Sato Y, Adachi M, Itoh M, Hongo M. Increased Brain Histamine H1 Receptor Binding in Patients with Anorexia Nervosa. *Biol Psychiatry*. 2009;65:329-335.
7. Nakajima T, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Tashiro M, Watanabe M, Tominaga T. Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009 Sep;49(9):394-401.
8. Tashiro M, Kato M, Miyake M, Watanuki S,

- Funaki Y, Ishikawa Y, Iwata R, Yanai K. Dose dependency of brain histamine H1 receptor occupancy following oral administration of cetirizine hydrochloride measured using PET with [¹¹C]doxepin. *Human Psychopharmacology*. 2009 Oct;24(7):540-8.
9. Ueno A, Abe N; Suzuki M, Shigemune Y, Hirayama K, Mori E, Tashiro M, Itoh M, Fujii T. Reactivation of medial temporal lobe and human V5/MT+ during the retrieval of motion information: a PET study. *Brain Res*. 2009 Aug 18;1285:127-34.
 10. Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Hongo M, Itoyama Y, Yanai K, Tashiro M, Aoki M. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):946-51.
 11. Gondoh Y, Tashiro M, Itoh M, Masud MM, Sensui H, Watanuki S, Ishii K, Takekura H, Nagatomi R, Fujimoto T. Evaluation of individual skeletal muscle activity by glucose uptake during pedaling exercise at different workloads using positron emission tomography. *J Appl Physiol*. 2009 Aug;107(2):599-604.
 12. Masud MM, Fujimoto T, Tashiro M, Miyake M, Watanuki S, Itoh M. Redistribution of whole-body Energy Metabolism by Exercise: A Positron Emission Tomography study. *Ann Nucl Med*. 2009;23:81-88.
 13. Masud MM, Fujimoto T, Watanuki S, Miyake M, Itoh M, Tashiro M. Application of Positron Emission Tomography (PET) in Physical Medicine. *Mymensingh Med J*. (in press)
- ## 2. 学会発表
1. Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Kumagai K, Furukawa K, Sugi K, Funaki Y, Kimura Y, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Watabe H, Yanai K. Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer's Disease Patients and Healthy Volunteers Using PET and [¹¹C]BF-227. International Symposium on Early Detection and Rehabilitation Technology of Dementia. December 11-12, 2009. Okayama University, Okayama.
 2. Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Doh-ura K, Kudo Y, Yanai K. [¹¹C]BF-227 PET Study of Patients with Protein Misfolding Diseases. International Symposium on Early Detection and Rehabilitation Technology of Dementia. December 11-12, 2009. Okayama University, Okayama.
 3. Tashiro M, Miyake M, Masud MM, Watanuki S, Okamura N, Yanai K, Fukuda H. Functional and molecular imaging using positron emission tomography at Tohoku University: application to for health sciences. Invited speaker. SMART-Tohoku GCOE joint Workshop on Micro & Nano Bioengineering: MIT, NUS, NTU and Tohoku. January 11-12, 2010. Singapore, Singapore.
 4. Tashiro M, Masud MM, Jeong M, Fujimoto T, Miyake M, Watanuki S, Itoh M, Yanai K. Human functional and molecular imaging using positron emission tomography (PET) for health promotion sciences. Invited speaker. 3rd International Symposium of Nanomedicine (ISNM2009). November 4-5, 2009. Okazaki, Aichi.
 5. Tashiro M, Masud MM, Jeong M, Fujimoto T, Miyake M, Watanuki S, Itoh M, Yanai K. Human functional imaging of skeletal muscles and

brain during sports activity using positron emission tomography. Invited speaker. Global COE Session, Annual Meeting of Asia-Pacific Association of Biomechanics. April 16-17, 2009. Christchurch, Newzealand.

6. 田代学, 岡村信行, 熊谷和明, 古本祥三, 船木善仁, 木村裕一, 岩田錬, 工藤幸司, 渡部浩司, 荒井啓行, 谷内一彦. [¹¹C]BF-227を用いた脳内アミロイド蓄積に関する動脈採血データを用いた定量解析. 日本核医学会学術集会. 2009年10月1-3日.
7. 古川勝敏, 藁谷正明, 岡村信行, 田代学, 谷内一彦, 古本祥三, 工藤幸司, 荒井啓行. 健常者, MCI, アルツハイマー病症例におけるFDG-PETとBF-227アミロイドPETの検討. 第50回日本神経学会総会. 2009年3月22日.
8. 杉健太郎, 岡村信行, 加藤元久, 森雅憲, 田代学, 岩田錬, 工藤幸司, 谷内一彦. [¹¹C]BF-227を用いたアルツハイマー病早期診断法の確立. 2009年3月22-24日.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

[C-11]BF-227 の判定指針試案に向けての検討

分担研究者 加藤隆司¹⁾

研究協力者 岡村信行²⁾、伊藤健吾¹⁾、篠野健太郎¹⁾

¹⁾国立長寿医療センター 長寿脳科学研究部

²⁾東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野

研究要旨

J-ADNI において、FDG-PET、PiB-PET の中央読影が既に実施され、BF-227-PET も、その早急な実施が求められている。しかし、BF-227 は、PiB と比較して解決すべき課題が多い。そのうちの、SUVR 画像の作成と提示に関して、客観的かつ再現性のある参照領域の設定法と集積/非集積域比が低くても視覚評価可能な画像の作成と提示方法を考案した。

A. 研究目的

J-ADNI において、FDG-PET、PiB-PET の中央読影が既に実施されている。BF-227-PET も、その早急な実施が求められている。しかし、PiB と比較して、BF-227 の評価基準を作るために、解決すべき課題が多い。それは、大脳皮質における集積/非集積比が低い、BF-227 陽性の場合でも白質における集積より低集積であることが多い、東北大学と長寿医療センターとの間で、画像の施設間格差がある、などである。このうち、集積/非集積比が低くても、客観的かつ再現性のある方法を考案した。

B. 研究方法

視覚評価の対象とするのは、AD(Alzheimer's disease)患者とNL(Normal)被験者の20-40分のSUVR画像とした。再現性のある参照領域値(小脳皮質)を得るために、MRI 標準脳上で小脳皮質の関心領域(全例共通)をあらかじめ決定しておく。さらに個々の症例において、40-60分画像を使って、白質、脳外の領域を画像信号の度数分布と範囲をみながら境界となる閾値を決定した。その閾値を用いて共通関心領域から除外した。

そうして得られた個別の関心領域値を使ってSUVR画像を得た。同画像は、レインボーカラーの緑→黄色の色の変り目が、SUVR 1.1-1.2 にするた

めに、提示範囲を0.6-1.6(SUVR)として表示した。

(倫理面への配慮)

本研究で取り扱うデータは、倫理委員会の承認を得た臨床研究で収集された。

C. 研究結果

標準脳上の小脳皮質の共通関心領域で作成した暫定SUVR画像上で、個々の画像において白質および脳外を除外した後に小脳の関心領域値ととりなおした。その値は、平均0.965、標準偏差0.035、最大値1.053、最小値0.851だった。

新しい小脳参照領域値でSUVR画像を作成して、SUVR 0.6-1.6の範囲で表示した結果が図1である。

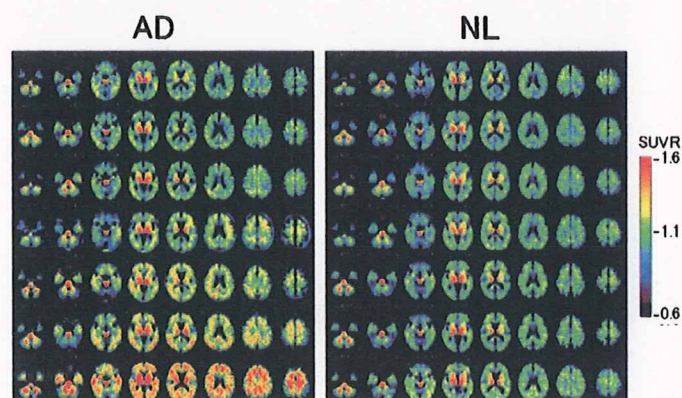


図1 BF-227-PET のSUVR画像の提示

D. 考察

表示された画像上、AD と NL の集積差が比較的良好に描出された。

標準脳上の小脳皮質の共通関心領域で得た小脳値は、最大で約 15%の誤差が認められた。これは、個別の画像の集積評価を誤らせる値である。小脳値を標準脳上の共通関心領域で適切に得られない原因としては、白質からの分布が個人で異なること、解剖学的標準化のエラーが原因として考えられる。本方法により、このような誤差要因を減らすことができたものと考えられた。

本法で実施した小脳における白質および脳外の除去のために閾値を得る部分の手順は、慣れれば一件あたり 5 分程度で済み、また再現性も高いものであることが予想された。

E. 結論

本研究で考案した SUVR 画像の作成および提示方法は、比較的簡便かつ再現性があり、中央読影の目的にかなうものであることが予想された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 伊藤健吾、加藤隆司：FDG-PET によるアルツハイマー病の早期診断. *Dementia Japan* 23, 14-21, 2009
2. 伊藤健吾、加藤隆司：認知症の診断と根本治療薬の開発に貢献する PET イメージング *日本神経精神薬理雑誌*, 29(4), 153-160, 2009

2. 学会発表

1. Kato T, Ito K, Hatano K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Suenaga M, Hattori H, Miura H, Okamura N, and Yanai K. [C-11]BF-227 PET imaging of amyloid deposition in AD, MCI, and normal subjects. The 56th Annual meeting of Society of Nuclear Medicine. June 16 (June 13-17), 2009. Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada.
2. 加藤隆司、伊藤健吾、旗野健太郎：

[C-11]BF-227 PET によるアミロイドイメージング；アルツハイマー病，軽度認知障害における検討. 第 13 回ニューロイメージングカンファレンス、2009 年 2 月 7 日、名古屋国際ホテル、名古屋市

3. 加藤隆司、伊藤健吾、水野加奈子、簗島聡、松田博史、石井一成、桑原康雄、畑澤順、米倉義晴：研究部ループ J-COSMIC. MCI を対象としたアルツハイマー型痴呆の早期診断に関する研究(J-COSMIC) -画像解析 1. 第 49 回日本核医学会学術総会、2009 年 10 月 1-3 日、旭川市
4. 加藤隆司、伊藤健吾、旗野健太郎、新畑豊、藤原謙、岡村信行、谷内一彦：[C-11]BF-227 PET アミロイドイメージングの AD・MCI・健常者における検討. 第 49 回日本核医学会学術総会、2009 年 10 月 1-3 日、旭川グランドホテル、旭川市

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

PiB-PET の 3D-SSP データベースの検討

分担研究者 尾内康臣¹⁾

¹⁾浜松医科大学

研究要旨

前回、3D-SSP-PiB 画像の作成を試み、認知症患者の検定を行った。今回の検討は正常データベースの若年群と高齢者群の 2 群にわけて、さらにアルツハイマー病患者群との比較を行った。それぞれの画像では、小脳を参照領域とした SUVR 画像の標準脳を作成した。全脳カウントを表示する投影画像上に大脳皮質を分画する関心領域を設定して、その中の Z 値変動の各領域パターンを調べた。これにより、視覚的な低下領域が分かるとともに、パターン分類をすることで、診断精度がより向上する可能性があることがわかった。

A. 研究目的

3D-SSP での統計画像は脳血流や FDG 画像で広く活用され、アルツハイマー病の診断には画像水平断では見落としやすい大脳皮質内側領域の評価ができる点が長所となっている。前回われわれは、この 3D-SSP を [C-11]PiB アミロイド画像に応用することで、視覚的にアミロイド蛋白の蓄積を捉えられる方法を報告したが、あくまでも視覚的評価というヒトの判断を必要とするものであった。今回は、3D-SSP 上に関心領域を設定してその Z 値のパターンを捉えて診断する方法が有効かどうかを検討した。

B. 研究方法

<PET 測定>

装置 浜松ホトニクス製頭部用 PET SHR12000、日立製 0.3T-MRI (PET 撮像前に 3D 収集)

<データベースの作成>

PiB 検査

若年正常者：n=10、(44 歳、男 5、女 5)

高齢正常者：n=10、(71 歳、男 4、女 6)

<対象者>

AD 患者：n=37、(67 歳、男 14、女 23)

<PET 撮像>

PET：[C-11]PiB：70 分間のダイナミック撮像

動脈採血なし

解析：3D-SSP 処理における脳表投影カウントは脳表から 6 ピクセル方向の最大値カウントから算出された。今回の検討では、LoganDVR 画像ではなく、組織/小脳比画像として SUVR 画像を作成して、定量画像とした。3D-SSP では小脳カウントで正規化した。

<PiB-PET の 3D-SSP のデータベースの作成>

- 1) 初期血流画像より FDG 標準画像への変換パラメータ算出、
- 2) 1)を用いて後期アミロイド画像を標準脳に変形し、
- 3) 標準脳データベースを作成し、
- 4) 患者脳での Z 値画像を算出する

<PiB-PET の 3D-SSP の関心領域の作成>

MRI の標準投影画像 (外側側面図と内側側面図) 上に Human Brain Atlas を参照にして、cortical lobe 毎に分割化した関心領域 (ROI) を設定した。その ROI の Z 値の平均をプロットした。

(倫理面への配慮)

患者には文書を用いて研究の目的や危険性などを詳細に説明して、文書による同意を得たものに対して施行した。健常被験者にはデータ情報は示さなかった。

C. 研究結果

1. 正常データベース間の比較

両群での比較において、高齢者で前頭葉眼窩部でやや高値が示されたが、これが加齢的アミロイド蛋白集積を示しているかは不確かである。

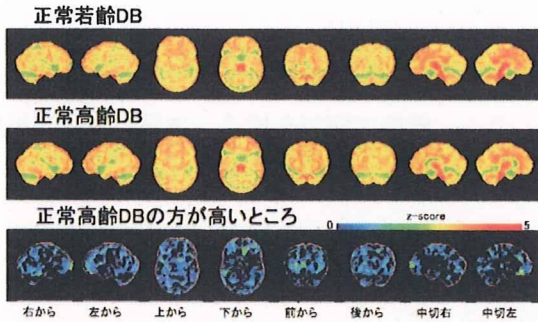
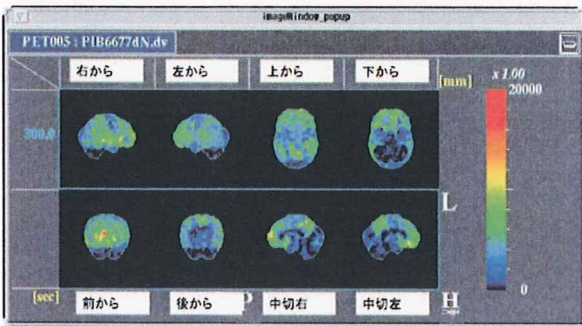


図1 正常群間の比較

2. アルツハイマー型認知症の結果

正常高齢者データベースを用いて群間比較した結果を下図に示す。後部帯状回や前頭前野とくに前頭葉内側下端領域でのPiB集積が高いことが分かる。さらに側頭葉外縁から頭頂葉でも上昇していることが視覚的に用意であることが示された。



PiBの上昇部位

3. SSP-ROIの結果

小脳を基準として、前楔状回、後帯状回、前頭葉内側領域で上昇するパターンが示された。

D. 考察

PiBのデータベースを作成し、アルツハイマー病患者群のSSP解析を示した。jackknife検定で観測されている個別データを裏付ける形で、グループ間

比較においても後帯状回や前楔状回、前頭前野下方領域のPiBの集積が認められた。3D-SSPは視覚的に訴えるのには都合がいいが、経時的な変化をみたり、あるいは自動的(人間の評価を介さない)評価をするには、脳局所の定量的PiB集積パターンを知ることが有用であることが、ROI方で確認できた。ただし、今回のROIはcortical lobeに限って分画かしたものであるため、より詳細な領域(Brodemann領野など)の変化を捉えてはいない。そのため、やや雑となるパターン化の所見となってしまった。今後は関心領域を細分化することが必要となる。

さらに、3D-SSPの問題点として投影カウントの抽出法がある。PiBでは正常は大脳白質に多くみとめられるため、正常データベースに認められる白質のカウントを、アルツハイマー群からより減算してしまい最終結果の過小評価が生じてしまう。そのため、今後は脳表からのより浅いピクセルカウントを抽出して、データベース化して検討する方法で、白質領域のカウントの影響をできるだけ排除する必要がある。

E. 結論

PiBデータを3D-SSP処理して視覚的に評価でき、SSP-ROI方を用いてよりパターン化して画像抽出できることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogawa M, Tsukada H, Hatano K, Ouchi Y, Saji H, Magata Y. Central in vivo nicotinic acetylcholine receptor imaging agents for positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT). Biol Pharm Bull. 2009;32:337-40
2. Torizuka T, Tanizaki Y, Kanno T, Futatsubashi M, Naitou K, Ueda Y, Ouchi Y. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET in patients with head and neck squamous cell cancer.

AJR Am J Roentgenol. 2009
Apr;192(4):W156-60

3. Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Yagi S, Ueki T, Nakamura K. Altered brain serotonin transporter and associated glucose metabolism in Alzheimer's disease J Nucl Med 2009;50:1260-1266
4. Torizuka T, Tanizaki Y, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, Ouchi Y. Single 20-second acquisition of deep-inspiration breath-hold PET/CT: clinical feasibility for Lung cancer. J Nucl Med. 2009 Oct;50:1579-84
5. 尾内康臣 ¹¹C-CFT によるドパミントランスポーターイメージング RADIOISOTOPES、2009;58:781-8
6. Ouchi Y. Imaging of brain microgliosis by PET. Rinsho Shinkeigaku. 2009;49:925-8.
7. Ouchi Y, Yagi S, Yokokura M, Sakamoto M. Neuroinflammation in the living brain of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2009;15:S200-4

2. 学会発表

1. 尾内康臣、八木俊輔、坂本政信、吉川悦次. パーキンソン病における小脳虫部と傍中心溝回の起立反応性は予後を予測する 第 50 回日本神経学会 平成 21 年 5 月 (仙台)
2. 尾内康臣. PET を用いた脳ミクログリアの画像化 「シンポジウム:神経機能画像の進歩」 第 50 回日本神経学会 平成 21 年 5 月 (仙台)
3. Yasuomi Ouchi, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Toshihiko Kanno, Shunsuke Yagi, Yasuo Tanizaki, Tatsuo Torizuka, Masanobu Sakamoto. Changes in brain serotonin transporter and glucose metabolism in Alzheimer's disease. 第 15 回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成 21 年 6 月 (サンフランシスコ)

4. 尾内康臣. 最新の脳核医学トレーサーによる臨床応用について 第 11 回静岡脳循環代謝研究会 平成 21 年 6 月 (静岡)
5. 尾内康臣. パーキンソン病の分子イメージング シンポジウム「脳疾患における分子イメージング」 第 49 回日本核医学会 平成 21 年 10 月 (旭川)
6. 尾内康臣. 認知症の病態を映し出す フォーラム、画像で病気を探る 体質研究会 平成 21 年 10 月 (京都)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

大阪市立大学における [C-11]PiB-PET の臨床経験—軽度認知障害 (MCI) における PiB-PET と認知機能の 1.5~2 年後の変化—

分担研究者 塩見 進¹⁾

研究協力者 河邊讓治¹⁾、下西祥裕¹⁾、竹内 潤²⁾、安宅鈴香²⁾、嶋田裕之²⁾、三木隆己²⁾、森 啓³⁾、重松 誠⁵⁾、和田康弘⁵⁾、渡邊恭良⁴⁾、⁵⁾

¹⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科核医学、²⁾ 老年内科・神経内科、³⁾ 脳神経科学、⁴⁾ システム神経科学、⁵⁾ 理研 分子イメージング科学研究センターイメージング基盤ユニット

研究要旨

アルツハイマー型認知症 (AD) および軽度認知障害 (MCI) の病態解明のため、[C-11]PiB を用いた PET 検査により脳内のアミロイドイメージングを行った。脳内アミロイド蓄積の指標として MCDVR を算出し、各種神経心理検査により認知機能を評価した。健常者 11 例、AD 52 例、MCI 41 例を対象とし、さらに MCI 19 例に対し 1.5~2 年後に PiB-PET および認知機能検査を再度施行し、その変化を検討した。PiB 陽性率は AD では約 80%、MCI では約 60%、健常例では約 20% であった。MCI 症例において、初回検査時における PiB 陽性、陰性の比較では、神経心理検査にて有意差を認めなかった。また PiB 陽性 MCI の多くは AD への進行または認知機能の悪化を認めたが、PiB 陰性でも AD へ進行する症例が存在した。認知症へ移行した 9 例および認知機能の増悪を認めた 7 例のうち MCDVR が増加したのは各々 2 例ずつであり、脳内アミロイド沈着の増加と認知機能の進行に解離が認められた。

A. 研究目的

大阪市立大学では 2005 年 11 月より [C-11]PiB を用いた PET 検査 (PiB-PET) を施行し、脳内のアミロイドイメージングを行っている。認知症患者におけるアミロイド蛋白の脳内蓄積の意義を検討する目的で、AD および MCI 患者における PiB-PET の陽性率を算出した。さらに、MCI 患者においてアミロイド蛋白の脳内蓄積と神経心理検査の 1.5~2 年後の変化を比較した。

B. 研究方法

[C-11]PiB の標識合成は 2-(4'-aminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole を標識前駆体として使用し、Wilson らにより報告されているメチルトリフラート法を改良して実施した。

PET 撮像装置は Shimadzu 製 Eminence B を使い、PiB 150~300MBq (4~5MBq/kg) を静注した。PET 撮像は 60 分間の頭部 dynamic 収集を行った。

PiB-PET のデータ解析は PMOD Technologies 社の

解析ソフト PMOD を使用した。個々の患者の MRI 画像と PET 画像を PMOD Image Fusion Tool を使用し、co-registration を行った。MRI 上にてマニュアルで ROI を設定し、40-60 分間の加算画像に反映させ、その後 dynamic 像に投影した。小脳を reference とし Logan non invasive 法により後半の 35-60 分間のデータより各 ROI の DVR (Distribution volume ratio) を算出し、DVR 画像を得た。皮質の平均 DVR 値 (mean cortical DVR=MCDVR) をアミロイド蓄積の指標とした。PiB-PET の評価は皮質に PiB の集積を認め MCDVR が 1.3 以上を陽性、1.3 以下を弱陽性、皮質に集積を認めないものを陰性とした。

アルツハイマー型認知症 (AD)、軽度認知障害 (MCI) など各種認知症の診断は大阪市立大学老年科・神経内科にて行った。神経心理検査として HDS-R、MMSE、RBMT、CDR、picture memory test、clock drawing、block design test、word fluency、kana dual attention test、trail making test、CDS、WMSR 視覚再生課題 I、II の結果を総合的に評価し MCI の